AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
Vorstand: Prof. Dr. F. Haffner

Zur Pharmakologie der Fettsäuren

Narkotische Wirkung an der Maus
Hämolytische Wirkung und Fällung durch Calcium

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Heinrich Nonnenmacher
aus Tübingen

1937

Buchdruckerei Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Dekan: Prof. Dr. Usadel

Berichterstatter: Prof. Dr. Haffner

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Eine gelegentliche Beobachtung über eine unerwartet starke echte narkotische Wirkung eines fettsauren Alkalisalzes an der Maus gab die Veranlassung systematisch an einer größeren Reihe einfacher und substituierter fettsaurer Salze die Abhängigkeit der Wirkung von der chemischen Konstitution zu untersuchen. Zum Vergleich wurde auch die hämolytische Wirkung und das Verhalten gegenüber Calciumsalzen festgestellt.

Die Untersuchung der Säuren geschah in Form ihrer Na-Salze. Die verwendeten Lösungen waren auf 7 ph eingestellt.

A) Methodisches.

I. Wirkung auf Mäuse.

Die Applikation geschah durchweg durch subkutane Injektion, während des Versuches befanden sich die Tiere auf einem Porzellanteller unter einer Drahtglocke.

Zwecks Niederlegung der Ergebnisse wurden folgende Wirkungsgrade unterschieden:

1. Ataxie (A): Unsicherer Gang z. T. mit Aufregungserscheinungen gepaart.
2. Sedativer Zustand (S): Verlangsamte Bewegung bis Schlafzustand in Hockstellung.
3. Hypnose (H): Bauchlage; schwer zum Weglaufen zu bringen.
4. Narkose (N): Seitenlage; an der Grenze der Reflexlosigkeit.
5. Asphyxie (Asph): Deutliche Verlangsamung der Atmung.

Die Versuche sind in den Tabellen am Schluß der Arbeit zusammengestellt.

Es sei hier zunächst auf die allgemeine Wirkungsweise als solche eingegangen. Wie dort zu ersehen, zeigt das Wirkungsbild in den meisten Fällen die typischen Merkmale einer echten Narkose: fortschreitende Wirkung von der Ataxie über die weckbare, nicht weckbare Hypnose, reflexlose Narkose bis zum Exitus, der vielfach in Form einer Atemlähmung eintrat. Andererseits konnte aus allen Wirkungsstufen volle Erholung eintreten. Neben diesen rein lähmenden Wirkungen machen sich aber auch sehr häufig, und dies schon bei den einfachen Fettsäuren, Erregungszu-

stände bemerkbar, die nicht nur als Scheinerregung (sog. initiale Excitationsphase der Narkose) sondern als durchaus echte Erregungswirkungen aufzufassen sind, da mitunter ganz ausgesprochene Krämpfe auftraten. Der Exitus erfolgte in allen Fällen in Form eines Lähmungszustandes.

II. Hämolyse.

Die Untersuchung der hämolytischen Wirkung geschah an gewaschenen Rinderblutkörperchen und wurde bei Zimmertemperatur ausgeführt. Die Anordnung war durchweg folgende:

Zu 2 ccm einer fallenden Reihe von Lösungen der fettsauren Salze in 0,9 %iger Kochsalzlösung kommen je 2 ccm einer 2 %igen Blutkörperchenaufschwemmung in isotonischer (10 %iger) Rohrzuckerlösung. Die Röhrchen wurden in größeren Zeitabschnitten nachgesehen und registriert. Wenn nichts anderes angegeben, entspricht das Ergebnis dem Stand nach 48 Std. Die Resultate sind in den Tabellen am Schluß der Arbeit zusammengestellt.

Bei einem Teil der Substanzen läuft die hämolytische Wirksamkeit der narkotischen parallel.

Neben dieser Wirksamkeitsbestimmung wurde auch die Abhängigkeit der hämolytischen Wirkung von der Reaktion geprüft. Es wurde hierzu

Caprylsäure

verwendet.

Die Herstellung der Reaktionen geschah durch Zugabe von Pufferlösungen, wobei folgende Puffer verwendet wurden:

6,5 ph	8 ccm m/3,3 Na-Acetat + 0,03 ccm m/3,3 CH_3COOH + 8 ccm NaCl-Lösung (physiologisch).
6,25 ph	8 ccm m/3,3 $NaOOCCH_3$ + 0,12 ccm m/3,3 CH_3COOH + 7,88 ccm NaCl-Lösung (physiol.).
6,0 ph	8 ccm m/3,3 Na $OOCCH_3$ + 0,5 ccm m/3,3 CH_3COOH + 8 ccm NaCl-Lösung (physiol.).
5,2 ph	8 ccm m/3,3 $NaOOCCH_3$ + 2 ccm m/3 CH_3COOH + 6 ccm NaCl-Lösung (physiol.).
4,6 ph	8 ccm m/3,3 $NaOOCCH_3$ + 8 ccm m/3,3 CH_3COOH.

Die angegebenen ph-Werte sind kolorimetrisch bestimmt.

Der Hämolyseversuch als solcher war folgendermaßen angeordnet: Zu 2 ccm einer fallenden Reihe von Lösungen der betreffenden Salze in 0,9 %iger Kochsalzlösung kommen je 0,5 ccm einer Pufferlösung. Dazu wurden dann je 2 ccm einer 2 %igen Blutkörperchenaufschwemmung in isotonischer Rohrzuckerlösung zugegeben.

Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle wiedergegeben:

Tabelle 1.

Hämolyse bei verschiedener Reaktion (Acetat-Puffer)

L++ volle Hämolyse
L+ teilweise Hämolyse
L— keine Hämolyse
H++ starke Hämatinfarbe
H+ schwache Hämatinfarbe
H— keine Hämatinfarbe
F braune Flockung durch Ausfall von Hämatin + Caprylsäure

Caprylsäure Konz.	ph 6,5	ph 6,25	ph 6,0	ph 5,5	ph 5,0
m/2	L++ H—	L++ H—	L++ H—	L++ H—	L++ F
m/4	L++ H—	L++ H—	L++ H—	L++ F	L++ H++
m/8	L++ H—	L++ H—	L++ F	L++ F	L++ H++
m/16	L— H—	L++ H—	L++ F	L++ F	L++ H++
m/32		L— H—	L++ H+	L++ F	L++ H++
m/64			L++ H+	L++ F	L++ H+
m/128			L— H+	L+ H+	L++ H+
m/256				L+ H+	L++ H—
m/512				L— H+	L++ H—
m/1024				L— H+	L++ H—
m/2048				L— H+	L++ H—
zur Kontrolle 0				L— H++	L++ H+

III. Verhalten gegenüber Kalk.

Es handelt sich hier um eine vergleichsweise Feststellung der gegenseitigen Fällungswirkung von Fettsäure und Calcium-Jonen.

Die Untersuchung geschah so, daß zu 1 ccm einer fallenden Reihe fettsaurer Salze je 1 ccm einer fallenden Reihe von $CaCl_2$-Lösungen zugegeben wurde und nach 24 Stunden die Fällung abgelesen wurde. Die Grenzkonzentrationen der fettsauren Salze, in denen noch eine Trübung eingetreten war, sind in den am Schluß der Arbeit stehenden Tabellen eingetragen.

Auch hier wurde die Abhängigkeit von der Reaktion für das Beispiel

Caprylsäure

geprüft. Als Puffer wurden die schon oben angeführten verwendet (1 ccm Seife + 0,5 ccm Puffer + 1 ccm $CaCl_2$).

Das Ergebnis ist in folgender Tabelle wiedergegeben:

Tabelle 2.

Ca-Fällung bei verschiedener Reaktion (Acetat-Puffer).

XX Starke Fällung
X Schwache Fällung
/ Trübung infolge Fällung der Caprylsäure durch saure Reakt.
O Keine Fällung

Die angegebenen molaren Konzentrationen beziehen sich sowohl auf die Fettsäure wie das $CaCl_2$.

Konz.	ph 6,5	ph 6,25	ph 6,0	ph 5,5	ph 5,0
m/2	XX	XX	XX	XX	XX
m/4	XX	XX	XX	XX	XX
m/8	XX	XX	XX	XX	X
m/16	XX	XX	XX	X	/
m/32	X	X	X	/	/
m/64	0	0	0	0	/
m/128	0	0	0	0	0
zur Kontrolle 0	0	0	0	0	0

B) Besprechung der Ergebnisse.

Eine größere Anzahl von Fettsäuren wurde in Form ihrer Na-Salze auf ihre narkotische Wirkung an der Maus (bei subkutaner Injektion) und außerdem auf ihre hämolytische Wirksamkeit und ihre Fällbarkeit mit Calcium untersucht. Als allgemeines Ergebnis der Untersuchung wäre hervorzuheben, daß die Neutralsalze der Fettsäuren imstande sind, typische Narkose zu machen. Die Abhängigkeit der narkotischen Wirksamkeit von der Konstitution entspricht den nach der Literatur zu erwartenden Regeln.

Um bei den einfachen Fettsäuren die ersten Anzeichen einer Narkose hervorzurufen, ist bei den wirksamsten Vertretern mindestens $^1/_{50}$ Mol/kg notwendig.

Bei den untersuchten bromsubstituierten Fettsäuren gelangte man bis auf $^1/_{200}$ Mol/kg. Unter den aromatisch substituierten gesättigten Fettsäuren finden sich Vertreter mit ähnlich starker Wirkung. Von den aromatischen substituierten ungesättigten Säuren kommen einige noch darüber hinaus.

Die Einführung von Chlor in den Ring aromatisch substituierter Säuren steigert die narkotische Wirksamkeit nicht erheblich.

Am stärksten narkotisch wirksam erwiesen sich die Bromderivate der Butter-, Valerian und Capronsäure, die Diphenylessigsäure, die Zimtsäure und einige Phenylacrylsäure-Derivate, para-Chlorbenzoesäure und endlich die chemisch etwas aus der Reihe fallende Diallylacetylbuttersäure.

Trotz der grundsätzlich vorhandenen allgemeinen Eigenschaft zu narkotisieren kommt nur wenigen der untersuchten Fettsäuren eine reine narkotische Wirkung zu. Vielfach sowohl bei den rein aliphatischen wie den aromatisch substituierten machen sich in höheren Dosen echte, mitunter bis zu ausgesprochenen Krämpfen gesteigerte Erregungswirkungen bemerkbar.

Als am reinsten narkotisch wirksame Stoffe wären zu nennen:

Iso-Valeriansäure
Capronsäure
Iso-Capronsäure
Diäthylessigsäure
Caprylsäure
Caprinsäure

die Bromderivate der

Buttersäure
Iso-Valeriansäure
Capronsäure

ferner:

Phenylessigsäure
Hydrozimtsäure
Zimtsäure
Phenylaethylacrylsäure
Diallylacetylbuttersäure.

Wie zu erwarten, ist die therapeutische Breite recht verschieden. Am günstigsten liegt sie bei

Capronsäure.

Als nächste folgen:

Valeriansäure
Phenylessigsäure
Hydrozimtsäure
Zimtsäure.

Tabelle 3.

Wirkung auf Maus und Blutkörperchen.

Zeichenerklärung:

O = ohne erkennbare Wirkung
E = Aufgeregtheit
A = Ataxie
S = Sedative Wirkung
H = Hypnose
N = Narkose
Asph = Aspyxie
Lkr = leichte Krampferscheinungen
Kr = Krämpfe
Ex = Tod
Erh = Erholung

——— = Wirkungs-Grenzdosis
····· = letale Grenzdosis.

Substanz:	Mol. Gew.	Dissoz. konst. bei 25°	Grenzkonz. der Ca-Fällg.	Grenzkonz. der Hämolyse	Wirkung auf Mäuse: Dosis in Mol/kg	
I. Einfache aliphat. Säuren						
Propionsäure $CH_3 \cdot CH_2 \cdot COOH$	74	$1{,}4 \cdot 10^{-5}$	m/1—	m/1—	1/33	S-Erh
					1/25	H (n. 24 Std.) -Ex
					1/20	H (n. 24 Std.) -Ex
					1/17	N-Asph-Ex
Buttersäure $CH_3 \cdot (CH_2)_2 \cdot COOH$	88,1	$1{,}48 \cdot 10^{-5}$	2 m +	2 m —	1/33	S
					1/25	H-Kr-Ex (n. 20 Std.)
					1/17	N-Ex (n. 6 Std.)
Valeriansäure $CH_3 \cdot (CH_2)_3 \cdot COOH$	102	$1{,}6 \cdot 10^{-5}$	m/1—	m/8+	1/33	H-Kr-Erh
					1/29	H-Kr-Ex (n. 2 Tg.)
					1/25	H-Kr-Ex
						H-Kr-Erh
					1/20	N-Ex
						N-Ex
					1/17	N-Ex
Isovaleriansäure $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot COOH$	102,1	$1{,}7 \cdot 10^{-5}$	m/1—	m/1—	1/33	S-Erh
					1/25	H-N-Ex
					1/20	H-N (n. 2 Std.) -Ex
					1/17	N-Ex
Capronsäure $C_5H_{11} \cdot COOH$	116,1	$1{,}46 \cdot 10^{-5}$	m/2+	m/2+	1/25	S-Erh
					1/20	N-Erh
					1/17	N-Ex

Substanz:	Mol. Gew.	Dissoz. konst. bei 25°	Grenzkonz. der Ca-Fällg.	Grenzkonz. der Hämolyse	Wirkung auf Mäuse: Dosis in Mol/kg	
Iso-Capronsäure $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot (CH_2)_2 \cdot COOH$	116	$1{,}57 \cdot 10^{-5}$	m/1—	m/4++	1/100	o
					1/50	A-Erh
					1/33	A-Kr-Ex (n. 2 Tg.)
					1/25	N-Ex
					1/20	N-Asph-Ex
					1/17	N-Ex
Diäthylessigsäure $(C_2H_5)_2 \cdot CH \cdot COOH$	116	$2{,}0 \cdot 10^{-5}$	m/1—	m/1+	1/100	o
					1/50	A-Erh
					1/33	N-Ex
					1/25	N-Asph-Ex
					1/20	N-Asph-Ex
					1/17	N-Asph-Ex
Caprylsäure $CH_3 \cdot (CH_2)_6 \cdot COOH$	144,2	$1{,}44 \cdot 10^{-5}$	m/32+	m/64+	1/33	o
					1/25	H-Ex(n.6Std.)
					1/20	H-Ex(n.3Std.)
					1/17	N-Ex
Caprinsäure $CH_3 \cdot (CH_2)_8 \cdot COOH$	172,2	—	m/512 +	m/256 +	1/33	o
					1/25	S-Ex
					1/20	A-Ex
					1/17	-Kr-Ex
Laurinsäure $C_{11}H_{23} \cdot COOH$	200	—	m/8112 +	m/2048 +	1/100	o
					1/50	A-Erh
					1/40	H-Ex (n. 24 Std.)
					1/33	H-Ex (n. 24 Std.)

Substanz	Mol. Gew.	Dissoz. konst. bei 25°	Grenzkonz. der Ca-Fällg.	Grenzkonz. der Hämolyse	Wirkung auf Mäuse: Dosis in Mol/kg	Wirkung auf Mäuse:
II. Halogenierte aliphat. Säuren						
Trichloressigsäure $C \cdot Cl_3 \cdot COOH$	163,4	$2 \cdot 10^{-1}$	m/1—	m/2+	1/100	Kr-Erh
					1/67 a)	N-Erh
					b)	N-Ex
					1/50	N-Ex
α-Brombuttersäure $CH_3 \cdot CH_2—C(Br)(H)—COOH$	167	$1{,}06 \cdot 10^{-3}$	m/1—	m/8+	1/400	O
					1/200 a)	A-Ex
					b)	E-Asph-Erh
					1/100	A-Ex
					1/33	H-Ex
					1/17	N-Ex
α-Bromisovaleriansäure $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot C(Br)(H) \cdot COOH$	181	—	m/1—	m/8+	1/400	O
					1/200	H-Ex
					1/133	H-Ex
					1/100	N-Ex
					1/33	N-Asph-Ex
α-Bromcapronsäure $CH_3 \cdot (CH_2)_3 \cdot C(Br)(H) \cdot COOH$	195	—	m/1—	m/16 +	1/400	O
					1/200	N-Ex
					1/100	N-Asph-Ex
					1/50	A-Asph-Ex (n. 30')
					1/33	A-Asph-Ex (n. 30')

Substanz	Mol. Gew.	Dissoz. konst. bei 25°	Grenzkonz. der Ca-Fällg.	Grenzkonz. der Hämolyse	Wirkung auf Mäuse: Dosis in Mol/kg	Wirkung auf Mäuse
III. Ungesättigte aliphat. Säuren						
Crotonsäure $CH_3 \cdot CH : CH \cdot COOH$	86	$2{,}2 \cdot 10^{-5}$	m/1—	m/1+	1/33	O
					1/25	A-Erh
					1/20	Kr-Ex
					1/17	Kr-Ex
Tiglinsäure $CH_3 \cdot CH : C(CH_3) \cdot COOH$	100	$1{,}0 \cdot 10^{-5}$	m/1—	m/1+	1/100	O
					1/33	A-Erh
					1/25	H-Kr-Ex
					1/20	N-Kr-Ex
					1/17	H-Ex (n. 4 Std.)
Diallylacetylbuttersäure $(CH_2CHCH_2)_2CH\ddot{C}O \cdot (CH_2)_3 \cdot COOH$	209	—		m/2+	1/200	N (n. 12 Std.) -Ex (n. 3 Tg.)
					1/100	N (n. 30') -Ex (n. 12 Std.)
					1/33	N-Ex (n. 60')
Sorbinsäure $CH_3 \cdot (CH)_4 \cdot COOH$	112	$1{,}7 \cdot 10^{-5}$	m/4+	m/2+	1/100	O
					1/50	H-Erh
					1/33	H-Kr-Ex (n. 48 Std.)
					1/25	N-Kr-Ex

Substanz	Mol. Gew.	Dissoz. konst. bei 25°	Grenzkonz. der Ca-Fällg.	Grenzkonz. der Hämolyse	Wirkung auf Mäuse: Dosis in Mol/kg	Wirkung auf Mäuse
VI. Einfache aromat. Säuren						
Benzoesäure $C_6H_5 \cdot COOH$	122	$6{,}6 \cdot 10^{-5}$	m/2+	m/64 +	1/100	O
					1/67	A-Ex (n. 24 Std.)
					1/33	A-Asph-Ex
Phenylessigsäure $C_6H_5CH_2 \cdot COOH$	136	$5{,}3 \cdot 10^{-5}$	m/2±	m/2+	1/200	O
					1/100	H-Erh
					1/50	N-Ex
					1/25	H-Ex (n. 1 Std.)
Salicylsäure $C_6H_4 \cdot OH \cdot COOH$	138	$1{,}0 \cdot 10^{-3}$	m/1–	m/2+	1/500	O
					1/250	Ex (n. 60')
					1/100	A-1 Kr-Ex (n. 47')
					1/33	A-1 Kr-Ex (n. 25')
Hydrozimtsäure $(C_6H_5)(CH_2)_2 \cdot COOH$	150	$2{,}3 \cdot 10^{-5}$	m/2+	m/2+	1/200	O
					1/100	H-Erh
					1/80 a)	N-Ex
					b)	H-Erh
					1/67	N-Ex
Diphenylessigsäure $(C_6H_5)_2CH \cdot COOH$	212	$1{,}15 \cdot 10^{-4}$	m/16 +	m/16 +	1/400	O
					1/200	N-Kr-Erh
					1/100	N-Kr-Ex (n. 1 Std.)
					1/67	N-Kr-Ex (n. 40')
					1/40	N-Kr-Ex (n. 20')

Substanz:	Mol. Gew.	Dissoz. konst. bei 25°	Grenzkonz. der Ca-Fällg.	Grenzkonz. der Hämolyse	Wirkung auf Mäuse: Dosis in Mol/kg	
V. Ungesättigte aromat. Säuren						
Zimtsäure $C_6H_5 \cdot (CH)_2 \cdot COOH$	148,1	$3{,}7 \cdot 10^{-5}$	m/32 +	m/2+	1/200	H-Erh
					1/133	N (n. 40′)-Ex
					1/100	N (n. 20′)-Ex
					1/67	N-Ex
Atropasäure $C_6H_5 \cdot C \cdot CH_2 \cdot COOH$	148	$1{,}43 \cdot 10^{-4}$	m/4 —	m/4—	1/800	O
					1/400	S-Ex
					1/200	E-H-Ex (n. 12 Std.)
					1/133	H-Ex
					1/100	N-Ex
Diphenylacrylsäure $(C_6H_5)_2 \cdot C \cdot CH \cdot COOH$	224	—		m/32 +	1/800	O
					1/533	N (n. 45′)-Kr -Ex
					1/400	N (n. 30′)-Kr -Ex
Phenyläthylacrylsäure $C_6H_5 \cdot C(C_2H_5) \cdot CH \cdot COOH$	176	—	m/8+	m/8+	1/400a)	H-1 Kr-E-Ex
					b)	A-Erh
					1/200	N-Ex
					1/100	N-Ex
					1/33	N-Ex (n. 50′)
Phenylpropylacrylsäure $C_6H_5 \cdot C(C_3H_7) \cdot CH \cdot COOH$	190	—	m/16 +	m/32 +	1/400	H-Ex (n. 24 Std.)
					1/200	N-Ex
					1/100	N-Ex
					1/33	N (n. 10′)-Ex (n. 1 Std.)

Substanz:	Mol. Gew.	Dissoz. konst. bei 25°	Grenzkonz. der Ca-Fällg.	Grenzkonz. der Hämolyse	Wirkung auf Mäuse: Dosis in Mol/kg	
VI. Halogenierte arom. Säuren						
Ortho-Chlorbenzoesäure $C_6H_4 \cdot Cl \cdot COOH$	156,5	$1{,}3 \cdot 10^{-3}$	m/4+	m/2+	1/200	O
					1/133	E-l Kr-Erh
					1/100	H-Ex
					1/67	N-Kr-Ex
					1/40	N-Kr-Ex
Meta-Chlorbenzoesäure $C_6H_4 \cdot Cl \cdot COOH$	156,5	$1{,}55 \cdot 10^{-4}$	m/4+	m/4+	1/200	O
					1/133	H-Kr-Ex
					1/100	A-Ex
					1/67	N-Kr-Ex
					1/40	H-Ex
Para-Chlorbenzoesäure $C_6H_4 \cdot Cl \cdot COOH$	156,5	$9{,}3 \cdot 10^{-5}$	m/8+	m/4+	1/400	S--Erh
					1/200	N-l Kr-Ex
					1/100	S-Ex
					1/67	N-Kr-Ex
					1/50	H-Ex(n.2Std.)
VII. Oxysäuren						
Milchsäure $CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH$	90	$1{,}38 \cdot 10^{-4}$	m/1—	m/1—	1/33	O
					1/17	O
Mandelsäure $C_6H_5 \cdot CHOH \cdot COOH$	152	$4{,}3 \cdot 10^{-4}$	m/2+		1/100	O
					1/33	O
					1/17	O
Chinasäure $C_6 \cdot (CHOH)_3 \cdot (CH_2)_2 \cdot C(OH) \cdot COOH$	232	$2{,}77 \cdot 10^{-4}$	m/1—		1/200	O
					1/33	O

Substanz	Mol. Gew.	Dissoz. konst. bei 25°	Grenzkonz. der Ca-Fällg.	Grenzkonz. der Hämolyse	Wirkung auf Mäuse: Dosis in Mol/kg	Wirkung auf Mäuse
VIII. Dicarbonsäuren						
Malonsäure COOH · CH_2 · COOH	104	$1{,}6 \cdot 10^{-3}$ $1{,}4 \cdot 10^{-6}$	m/2—		1/200 1/100 1/67 1/33	O O A-Ex A-Ex
Glutarsäure COOH · $(CH_2)_3$ · COOH	132	$4{,}7 \cdot 10^{-5}$ $2{,}9 \cdot 10^{-6}$		m/2—	1/67 1/50 1/33	O Ex (n. 24 Std.) H-Ex (n. 24 Std.)
Weinsäure COOH · $(CHOH)_2$ · COOH	150	$9{,}7 \cdot 10^{-4}$ $6{,}9 \cdot 10^{-5}$	m/128 +	m/2—	1/67 1/50 1/33	O O H-Kr-Ex (n. 48 Std.)
Maleinsäure COOH · (CH_2) · COOH	116	$1{,}5 \cdot 10^{-2}$ $2{,}6 \cdot 10^{-7}$	m/1—	m/2—	1/200 1/100 1/67 1/33	S-H (n. 48 Std.) -Kr-Ex A-Ex A-Kr-Ex Kr-Ex
Fumarsäure COOH · (CH_2) · COOH	116	$1{,}0 \cdot 10^{-3}$ $3{,}0 \cdot 10^{-5}$	m/1+	m/2—	1/200 1/67 1/33	O O A-Erh

Substanz	Mol. Gew.	Dissoz. konst. bei 25°	Grenzkonz. der Ca-Fällg.	Grenzkonz. der Hämolyse	Wirkung auf Mäuse: Dosie in Mol/kg	
IX. Einfache amidierte Dicarbonsäuren						
Campherdiäthylaminsäure $C_{14}H_{25}O_3N$	279	—	m/3—	m/6—	1/400	O
					1/200	Ex (n. 12 Std.)
					1/133	Kr-Ex
					1/66	Kr-Ex
Phtalaminsäure-N-Diäthylamid $COOH \cdot C_6H_4 \cdot \underset{\underset{O}{\|}}{C} \cdot N \cdot (C_2H_5)_2$	221	$1{,}6 \cdot 10^{-4}$	m/1—	m/2+	1/200	O
					1/100 a)	Kr-Ex
					b)	Kr-Ex
X. Vergleichsnarkotikum						
Urethan $C_2H_5—\underset{\underset{O}{\|}}{C}—NH_2$	89	—			1/100	H (n. 10') - Erh
					1/67	N (n. 5') - Erh
					1/50	N (sofort) - Ex (innerh. (24 Std.)

Lebenslauf.

Ich wurde am 7. Oktober 1914 in Tübingen geboren. Meine Schulbildung erfuhr ich an der Oberrealschule Tübingen, wo ich im Frühjahr 1933 die Reifeprüfung ablegte.

Darauf wandte ich mich dem Studium der Zahnheilkunde an der Universität Tübingen zu. Im Frühjahr 1937 legte ich an der Universität Tübingen die zahnärztliche Staatsprüfung ab.

Tübingen, Juni 1937.

Heinrich Nonnenmacher